

КОЛЕКТИВНИ ИМУНИТЕТ, РАЗВОЈ ВАКЦИНЕ ЗА SARS-CoV-2 И ПУШЕЊЕ ДУВАНА У ДОБА КОВИДА-19

Проф. др Рајко Игић

Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет, Завод за фармакологију и клиничку
фармакологију, Бањалука, Република Српска, Босна и Херцеговина
Stroger Hospital of Cook County, Department of Anesthesiology and Pain Management,
Chicago, Illinois, USA
Медицински центар, Сомбор, Србија

Сажетак

За пандемију ковида-19 одговоран је корона вирус, SARS-CoV-2. Колективним имунитетом, праг је изнад 50 одсто, ланац трансмисије вируса ће се прекинути. Тај имунитет се стиче на два начина: природним ширењем болести и вакцинисањем. Док се чека на проналазак вакцине, ширење заразе се обуздава епидемиолошким поступцима. Пошто пушење дувана доводи до тежег облика ковида-19, у доба пандемије пушачи треба да мање пуше или да оставе дуван. Да се олакша одвикавање пушења, апстиненцијалне поремећаје олакшавају фармацеутски приправци никотина, бупропион (*Zyban*) и варениклин (*Chantix*). Светска здравствена организација саопштава да је међу више од 180 кандидата за вакцину већ десет ушло у фазу 3 клиничких испитивања. Очекује се да ће се крајем ове или почетком следеће године пронаћи једна или више вакцина. За стицање неопходног прага колективног имунитета у свету, можда је неопходно да се произведе близу 16 милијарди доза вакцине и да се организује успешно глобално вакцинисање. У Србији се сузбијање ковида-19 може најкасније очекивати крајем 2021. или почетком 2022. године.

Кључне речи: ковид-19, SARS-CoV-2, кандидати за вакцину, пушење дувана и ковид-19, апстиненцијална криза.

Е-адреса аутора: igicrajko@gmail.com

Увод

За пандемију тешког акутног респираторног синдрома из 2019. године (ковид-19), одговоран је корона вирус 2 (*SARS-CoV-2*)^{*}. Нов корона вирус је сродан вирусу *SARS-CoV*, узрочнику *SARS* епидемије између 2002. и 2004. године. *SARS-CoV-2* је крајем 2019. године најпре изазвао епидемију ковида-19 у Кини, а марта месеца ове године проглашена је пандемија. Пошто поузданог лека за ковид-19 нема, остало је да се створи колективни имунитет који ће смањити учесталост ове инфективне болести, јер ће се тако спречити преношење вируса. Колективни имунитет се стиче на два начина, природним ширењем инфекције или вакцинисањем. Природно ширење инфекције новим корона вирусом је дуготрајан, а неприхватљив поступак, јер би велики проценат оболелих довео до милиона умрлих становника у свету. Зато истраживачи убрзано раде на проналажењу вакцине. Данас постоји преко 180 кандидата за развој вакцине против *SARS-CoV-2* и Светска здравствена организација (СЗО) прати њихов развој. Док се чека на проналазак вакцине и планира вакцинисање већег дела глобалне популације, сузбијање ширења заразе врши се опробаним епидемиолошким поступцима, нпр. ношењем маски, честим прањем руку, поштовањем међусобне удаљености, забраном масовног окупљања, изолацијом и карантиним. Поред тога, пушачима се препоручује да смање или прекину пушење, како би код њих болест била лакша.

Наведене медицинске мере, које се углавном спроводе под државном контролом, трајаће све док се не пронађе вакцина против *SARS-CoV-2* и спроведе масовно вакцинисање, тј. док се не постигне неопходан ниво колективног имунитета. На основу садашњих података о испитивању бројних кандидата за вакцину велики су изгледи да ће до проналаска вакцине доћи кроз неколико месеци. Затим ће уследити производње огромне количине вакцина и вакцинисања великог дела популације.

У овом чланку најпре се укратко разматра како се стиче колективни имунитет и докле се стигло с проналажењем вакцине за *SARS-CoV-2*, а потом се износе подаци о пушењу дувана и ковиду-19.

^{*}*SARS-CoV-2* је РНК тип вируса чију грађу, поред рибонуклеинске киселине, чине четири структурна протеина. Ангиотензин конвертирајући ензим 2 (*ACE2*), који се махом налази на епителијалним секреторним ћелијама бронха, рецептор је за коронавирусе (*SARS-CoV* и *SARS-CoV-2*) који изазивају акутне респираторне синдроме. Тако ови вируси улазе у ћелије организма и у њима се мултиплицирају. Хуморални имуни одговор, након неколико дана после инфекције, доводи до стварања антитела (*IgM*, *IgA*, *IgG*) која се везују за површинске глукопротеине вируса и спречавају инфекцију ћелија и ткива на којима се налази *ACE2*.

Колективни имунитет

Колективни имунитет (енгл. *herd immunity, community immunity, community protection*) против вирусне инфекције постиже се када у популацији постоји довољно велик проценат имуних појединаца [1, 2]. У том моменту инфициране особе не шире болест јер не постоји довољан број осетљивих појединаца и ланац трансмисије се прекида. Колективни имунитет се стиче на два начина, путем природне инфекције и вакцинасањем. Висина колективног имунитета, тј. праг када се ланац трансмисије вируса прекида, изражава се односом имуних и осетљивих особа. У случају *SARS-CoV-2*, неопходно је да број имуних особа буде барем 50% [1] а сигурније и већи постотак, како би се постигла довољна висина колективног имунитета. Критичан фактор за праг колективног имунитета за било које вирусно обољење је трајање имуне меморије [2]. Тако у случају малих богиња, варичеле и рубеоле, имунитет се дуготрајно одржава – било да је стечен инфекцијом или вакцинасањем. За сада постоји мало података о реинфекцији *SARS-CoV-2*, али се на основу сазнања о трајању заштитног имунитета код блажих сезонских инфекција другим корона вирусима – *HCoV-NL63*, *HCoV-229E*, *HCoV-OC43* и *HCoV-NKU1* – претпоставља да је створен имунитет за *SARS-CoV-2* релативно краткотрајан [3]. Отуда је потребно да су вакцине не само ефикасне, него ће програм вакцинасања можда захтевати давање две дозе у одређеном размаку, а некада и ревакцинацију после неколико година.

Интересантна је процена СЗО за САД. Ако би се чекало да 60% становника стекне имунитет, требало би да ковид-19 преболи 198 милиона особа (умрло би 0,5% оболелих или неколико стотина хиљада људи) од 330 милиона житеља те земље. До данас је око 10% Американаца заражено и ако имунитет траје две до три године (та дужина није установљена), колективни имунитет за *SARS-CoV-2* се вероватно не би постигао. Ефикасна вакцина и прописна вакцинација би помогли да се постигне колективни имунитет. Ни у Србији стварање колективног имунитета природним ширењем инфекције не би било боље; зато се чека вакцина и планира вакцинасање становништва.

Кандидати за *SARS-CoV-2* вакцину

За раније познате корона вирусне инфекције нису произведене вакцине. За *SARS-CoV*, *MERS-CoV* (који још увек није искорењен), начињени су први кораци, а до прекида проналажења вакцине је дошло због дуготрајног традиционалног поступка (обично је потребно скоро 15 година) или што је болест локализована. За корона вирусе који изазивају релативно благе болести, производња

вакцине и није потребна. Међутим, за пандемију изазвану *SARS-CoV-2* вирусом неопходан је много бржи развој вакцине. И не само то, давање две или три дозе вакцине захтеваће да се у свету произведе близу 16 милијарди доза. При томе, може доћи до несташице шприцева, флашица у којима се допрема вакцина, а неће бити лака ни организација глобалног вакцинисања. СЗО саопштава да су међу више од 180 кандидата за развој вакцине *SARS-CoV-2*, већ 42 кандидата ушла у клиничка испитивања, а десет од њих су у фази 3 испитивања [4]. Неке се вакцине припремају убрзаном традиционалном методом (инактивисане вакцине, живе атенуиране вакцине), друге су рекомбинантне протеинске вакцине или векторске вакцине, а остале су РНК или ДНК вакцине [5].

Инактивисане вакцине се заснивају на гајењу *SARS-CoV-2* у ћелијским културама, а затим следи хемијска инактивација вируса. Ту технику, између осталих, користе фирме из Кине, Индије и Казахстана (*Sinovac*, *Bhart* и *Research Institute*). Пошто се таква вакцина производи од целокупног вируса, имуни одговори ће се вероватно дешавати на све протеине вируса. Три кандидата из Кине, а по један из Индије и Казахстана су у фази 3 клиничког испитивања. Ове вакцине се дају интрамускуларно.

Живе атенуисане вакцине се производе од генетски ослабљене верзије вируса који се у вакцинисаном организму не размножавају и не доводе до болести, али изазивају имуни одговор који је сличан оном код природне инфекције. Предност тих вакцина је што се могу давати интраназално па имуни одговор штити горње респираторне путеве. Сигурност ових вакцина може бити проблем услед варијација при модификацији вируса. Само се три овакве вакцине испитују у предклиничком стадијуму (*Codagen* у сарадњи са *Serum Institute of India*).

У рекомбинантним протеинским вакцинама се полази од производње једног од вирусних протеина. У ту се сврху користе ћелије сисара, инсеката, квасца или биљака. Од раније постоји искуство у производњи рекомбинантне протеинске вакцине за грип, али производња главног коронавирусног глукопротеина (*spike protein*, клинасти протеин) је ниска што отежава производњу многобројних доза које су неопходне да би се зауставила пандемија. Ова вакцина се даје парентерално и не доводи до јачег имунитета респираторне слузнице. Већина вакцина овог типа су у предклиничком развоју.

Велика група векторских вакцина користи друге вирусе у које су уграђени гени који производе *spike protein*, а у њиховом геному је изостављен део којим се размножавају у *in vivo* условима. Већином се у ту сврху користе аденовирусни вектори, *influenza virus* и *Sendai virus*. У Русији су

развијена два типа рекомбинантног аденовируса (тип 26 и тип 5) који садрже гене за SARS-CoV-2. Те вакцине су испитане у две отворене, нерандомизоване студије у које је укључено укупно 76 особа (фаза 1/2); оне су без нежељених ефеката и подстичу хуморални и целуларни имунитет, али се чека провера ефикасности у превенцији ковида-19 [6]. Модификовани вируси се дају интрамускуларно, улазе у телесне ћелије и стварају протеин на који настаје имуни одговор. Нека су клиничка истраживања у фази 3 (*Gamaleya Research Institute*), а друга су у фазама 1 и 2.

ДНК вакцине се заснивају на плазмидима ДНК које лако стварају бактерије. У плазмидима се налазе гени одговорни за стварање протеина површинске овојнице који се производи у ткивима вакцинисане особе. Предност ове технологије је што омогућава велику производњу стабилних плазида ДНК. Четири кандидата ДНК вакцине против SARS-CoV-2 су у фазама 1/2.

РНК вакцине су сличне ДНК вакцинама. Генетски материјал за антиген користи се уместо антигена, јер се антиген производи у ћелијама вакцинисане особе. Фабрике лекова *Pfizer* и *Moderna* испитују кандидате овог типа вакцине у фази 3 клиничких студија, а неколико фирми врши испитивања у фази 1/2. Вакцине се аплицирају парентерално и вероватно не доводе до јачег имунитета у слузници дисајних органа.

Фаза 3 клиничког испитивања (тренутно постоји десет SARS-CoV-2 кандидата) треба да покаже да је вакцина ефикасна и сигурна на великом узорку испитаника [5, 7]. Сви ови кандидати се дају интрамускуларно и таква апликација доводи до снажне *IgG* продукције којом се штите доњи делови респираторног тракта. Међутим, продукција *IgA* доводи до заштите горњег дела респираторног тракта, попут оне код природне инфекције. У горњем делу респираторног тракта, једино може да се нађе низак ниво *IgG* и то само када је у серуму висок титар тог имуноглобулина. Одсуство *IgA* указује да имунизација која производи *IgG* не води „стерилизацији” горњег респираторног тракта и тако се не спречава ширење вирусне инфекције [5]. Очигледну предност имају вакцине које се могу давати интраназално, попут живих атенуисаних вакцина или вирусних вектора који се аплицирају интраназално. Нажалост, ни једна таква вакцина још није доспела у фазу клиничког испитивања.

Имунитет код особа природно заражених SARS-CoV-2 се ствара и постепено опада; вероватно у оквиру дужине „нормалног” имуног одговора, али још није познато какав је имуни одговор код вакцинисаних особа. На основу истраживања кандидата за вакцину у фази 2 (*Sinovac* и *Pfizer*), закључено је да старије особе слабије одговарају на вакцину од млађих особа. Пошто деца обично јаче реагују на вакцину од одраслих, вероватно ће им се давати мање дозе. Приоритет за

вакцинисање ће добити ризичне групе, укључујући здравствене раднике, а дистрибуција вакцина у свету ће захтевати посебну пажњу.

Дошли смо до питања када ће се пронаћи добра вакцина и када ће се вакцинисати довољан број популације да се постигне праг за прекид ланца новог корона вируса тј. када ћемо код нас сузбити ковид-19. Очекује се да ће се крајем ове или почетком следеће године пронаћи једна или више вакцина за нов корона вирус. Затим је нужно обезбедити огромну производњу вакцине и масовно вакцинисање. За стицање неопходног прага колективног имунитета у свету, неопходна је производња близу 16 милијарди доза вакцине и успешно глобално вакцинисање. У Србији се елиминација ковида-19 може најкасније очекивати крајем 2021. или почетком 2022. године.

Међутим, да ковид-19 нестане, требало би да се вирус у свету искорени. То није лак задатак јер је ерадикација било које заразне болести изузено тежак посао. Једино се до данас остварила ерадикација великих богиња (званично 1980. године) и говеђе куге. Покушава се ерадикација полиомијелитиса, маларије, трахома и речног слепила. Глобалне ерадикације болести су огроман успех човечанства.

Пушење дувана и ковид-19

Научна дебата о утицају пушења на *SARS-CoV-2* отпочела је након налаза да би пушење могло бити заштитник ковида-19 јер је нађено да је међу оболелим који су смештени у болнице било мање пушача од непушача [8]. Међутим, на основу бројних истраживања, која су спроведена у Кини, Кореји и САД, показано је да пушење дувана доводи до тежег облика ковида-19 [9]. Зато су уследиле препоруке да се у доба пандемије смањи пушење и да се појача утицај на пушаче да прекину пушење [10, 11]. Да би се то остварило, неопходно је да стручни тимови, лекари и целокупно медицинско особље износе у јавност да пушење дувана може погоршати ковид-19. Тако ће се превентивно утицати на особе које не пуше, а на пушаче да заувек оставе пушење. Недавно спроведено истраживање у Ирану, епицентру ковида-19 на Средњем Истоку и земљи с високом преваленцијом пушача, установило је да је преко 50 одсто пушача који су престали да пуше то урадили због ковида-19 и да планирају да буду непушачи када у тој земљи прође епидемија [12].

Познато је да пушење дувана оштећује имуни систем и плућна ткива. Зато су хронични пушачи осетљивији на респираторне и друге инфекције. Тако пушачи имају двоструко већу шансу да

оболе од грипа. Уз то, симптоми грипа су тежи код тешких пушача него код непушача. Пушење дувана је важан фактор ризика за појаву карцинома плућа и хроничну опструктивну болест плућа (*COPD*, енгл. *chronic obstructive pulmonary disease*). Епидемија корона вирусног обољења из 2012. године (*MERS-CoV*) изазвала је већи морталитет код пушача него непушача [13].

Поред утицаја пушења дувана на ширење и тежину ковида-19, вреди истаћи да дувански дим стимулише јетрине ензиме, цитохром *P450* (*CYP1A2* и *CYP2B6*) [14]. То су ензими који метаболишу различите лекове, нпр. хлорокин, хидрохлорокин, амитриптилин, клозепин, халоперидол, имипрамин, оланзепин, ондасетрон, пропранолол, теофилин, варфарин и кофеин. Зато се код пушача (највише код оних који пуше седам и више цигарета дневно) смањује ниво лека у крви, па им се дају веће дозе лека да се постигне задовољавајући ефекат. Међутим, када пушач лежи у болници у којој је забрањено пушење, он нагло постаје непушач и ако настави с узимањем раније веће дозе одговарајућег лека, код њега за око недељу дана ниво *CYP1A2* опадне и активност одговара оној код непушача. Раније повећана доза (за око 50%) сада је превисока што може да доведе до нежељеног ефекта лека. Описано је, на пример, да се ниво клозепина у плазми пушача који нагло престане да пуши, у просеку повећава за 72%. Код таквих болесника је описана појава конфузије, тонично-клоничних грчева, ступора и коме, а некада се јавља и аспирациона пнеумонија. Пошто *CYP1A2* убрзава метаболизам кофеина, пушачима је неопходно четири пута више кофеина у односу на непушаче да им ниво кофеина у плазми буде подједнак. Пушење доводи до индукције *CYP2B6* ензима, а његови супстрати су бупропион, клопидогрел, ефавиренз и невирапин. Фармакокинетске интеракције лекова и пушења, изазивају хемијски састојци у диму цигарете (има их више од стотине), а фармакодинамске интеракције настају услед никотина. Тако никотин, услед активирања централног нервног система, смањује седацију код пушача који узимају бензодиазепине. Уколико болесник нагло прекине с пушењем, а узима бензодиазепине, постоји ризик од појаве депресије. Пушење повећава нежељене ефекте оралних контрацептива (тромбоемболизам, инфаркт миокарда, шлог), а ефикасност инхалационих кортикостероида се смањује, особито код астматичара, ако би пушили.

У доба изолације и физичког удаљавања због новог корона вируса, многи пушачи пуше већи број цигарета, а неки бивши пушачи поново пропуше. Зато кризни штабови, остали тимови који воде борбу против пандемије ковида-19 и целокупно медицинско особље треба да интензивном интервенцијом мотивишу пушаче да заувек престану да пуше. Да се олакша одвикавање од пушења и умањи жеља бившег пушача да поново пуши, особа може привремено користити

фармацеутске приправке никотина, бупропион (*Zyban*) и варениклин (*Chantix*) који смањују никотинску зависност и помажу код апстиненцијалне кризе.

Литература

1. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. <https://www.fda.gov/media/139638/download> (FDA, 2020).
2. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd immunity and implications for SARS-CoV-2 control. *JAMA* Published online October 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.20892
3. Edridge, A.W.D., Kaczorowska, J., Hoste, A.C.R. *et al.* Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* Sep 14, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>.
4. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available from: <https://www.who.int/publication+m+intern+draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
5. Kramer F. SARS-CoV-vaccines in development. *Nature* 2020; 586(7830):516–27. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
6. Logunov DY, Dolzhikova I, Zubkova O, *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887–97.
7. Poland GA, Osyannikova GI, Keennedy RB. SARS-CoV immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020; Oct 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32137-1.
8. Forsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? Reply. *Intern Emerg Med* 2020; 1-2. doi: 10.1007/s11739-020-02457-2.
9. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; 22:1653–6. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.
10. WHO. Smoking and COVID-19. Scientific Brief, 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>
11. Igić R. Smoking and COVID-19. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77:461–2.
12. Kalan ME, Ghobadi H, Taleb ZB, *et al.* COVID-19 and beliefs about tobacco use: an online cross-sectional study in Iran. *Environ Sci Pollut Res* 2020 Oct 7: 1–9. <https://www.doi.org/10.1007/s11356-020-11038-x>.
13. Park JE, Jung S, Kim A. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health* 2018; 18:574. doi: 10.1186/s12889-018-5484-8.
14. Игић Р. Основи геријатрије. Бањалука: Медицински факултет; 2020.